

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

02.12.2004

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日 2 0 0 4 年 1 月 2 6 日
Date of Application:

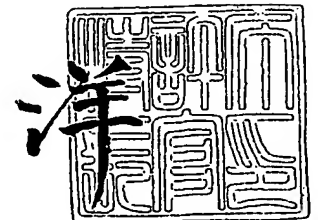
出 願 番 号 特 願 2 0 0 4 - 0 1 7 3 6 9
Application Number:
[ST. 10/C]: [J P 2 0 0 4 - 0 1 7 3 6 9]

出 願 人 メルシャン株式会社
Applicant(s):

2 0 0 5 年 1 月 1 4 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小 川



BEST AVAILABLE COPY

出証番号 出証特 2 0 0 4 - 3 1 2 2 6 5 4

【書類名】 特許願
【整理番号】 H15-0939
【提出日】 平成16年 1月26日
【あて先】 特許庁長官 殿
【発明者】
 【住所又は居所】 静岡県磐田市中泉 1797-125
 【氏名】 永井 葉月
【発明者】
 【住所又は居所】 静岡県磐田市中泉 1797-213
 【氏名】 小貫 要
【発明者】
 【住所又は居所】 静岡県磐田市中泉 1797-226
 【氏名】 伊藤 将士
【特許出願人】
 【識別番号】 000001915
 【住所又は居所】 東京都中央区京橋 1丁目 5番 8号
 【氏名又は名称】 メルシャン株式会社
 【代表者】 岡部 有治
 【電話番号】 03(3231)3853
【手数料の表示】
 【予納台帳番号】 053604
 【納付金額】 21,000円
【提出物件の目録】
 【物件名】 特許請求の範囲 1
 【物件名】 明細書 1
 【物件名】 要約書 1

【書類名】特許請求の範囲

【請求項 1】

光学活性テトラヒドロチオフエン-3-オールと有機溶媒とを含む溶液を -3°C 以下に保持することにより、該溶液中から光学活性テトラヒドロチオフエン-3-オールを晶析させることを特徴とする、より光学純度の高い光学活性テトラヒドロチオフエン-3-オールを晶析する方法。

【請求項 2】

有機溶媒が、光学活性テトラヒドロチオフエン-3-オールと相溶性であり、かつ晶析させる温度で凝固しないものである請求項 1 記載の方法。

【請求項 3】

光学活性テトラヒドロチオフエン-3-オールがR体過剰である請求項 1 または 2 記載の方法。

【請求項 4】

有機溶媒が、ヘキサン、酢酸エチル、酢酸ブチル、アセトン、エタノール、2-プロパノールおよびトルエンからなる群より選択された溶媒またはそれらの混合溶媒である請求項 1 または 2 記載の方法。

【請求項 5】

晶析温度が -3°C 以下である請求項 1 ～ 4 のいずれか 1 項に記載の方法

【書類名】明細書

【発明の名称】光学活性テトラヒドロチオフエン-3-オール

の晶析方法

【技術分野】

【0001】

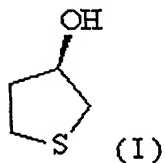
本発明は、医薬品の合成中間体として利用可能な光学活性テトラヒドロチオフエン-3-オールの晶析方法に関する。

【背景技術】

【0002】

式(I)で示される光学活性テトラヒドロチオフエン-3-オールは、ペネム系抗生物質の合成中間体として用いられる（特許文献1参照）。

【化1】



【0003】

(R)-テトラヒドロチオフエン-3-オールの製造方法としては、イリジウム触媒を用いる方法（特許文献2参照）、金属錯体触媒を用いる方法（特許文献3参照）、アミノ酸から合成する方法（非特許文献1参照）、2,3-ジヒドロチオフエンから合成する方法（非特許文献2参照）等の化学合成による方法が知られている。しかし、これらの方法は、高価な試薬を必要としたり、複数の反応工程を経ることから収量が低くなる等の問題があり、工業的製法として満足できる方法とは言えない。

【0004】

またラセミのテトラヒドロチオフエン-3-オールをエステル化し、このエステルをリパーゼ等の酵素を用いて光学分割して得る方法が知られている（非特許文献3参照）。しかし、この方法は、ラセミ体を原料とした光学分割法のため、目的の光学活性体の理論収率は最大でも50%であり、収率的に満足できる方法ではない。また、一般的にリパーゼ等の酵素を使用した選択的加水分解あるいはエステル化による光学分割法は、酵素反応工程以外に、基質への保護基の導入、あるいは反応生成物の脱保護等の工程を必要とする場合があり、結果的に工程が複雑になって工業的製法としてあまり有利な方法とは言えない。

【0005】

前記した立体選択的還元法あるいは光学分割法が抱える問題点（例えば、所望とする光学活性体と反対の立体配置をもつ光学活性体の副生、毒性の高い化合物の使用、選択性の低下等）の少ない光学活性テトラヒドロチオフエン-3-オールの製造法として、テトラヒドロチオフエン-3-オンを原料とした生物学的変換による方法が本発明者らにより提案されている（特願2003-403654号）。しかし得られるテトラヒドロチオフエン-3-オールの光学純度は、かならずしも高いものばかりではなく、より光学純度の高いものが望まれている。

【0006】

光学活性体の光学純度を高める方法として、その活性体が酸性物質や塩基性物質である場合には、光学活性の酸あるいは塩基とのジアステレオマー塩を形成させ、それらの溶解度の差により一方のジアステレオマー塩を優先的に晶析させる方法が知られている。その他にも光学異性体分離カラムクロマトグラフィーを用いる方法あるいは光学純度の高い種結晶を用いる優先的結晶化方法が知られている。

【0007】

しかしながらテトラヒドロチオフエン-3-オールは、室温では液体であり、通常の優先的結晶化方法による光学純度の向上は困難である。またカルボキシル基、アミノ基等の際立った酸性または塩基性を示す官能基を有していないので、ジアステレオマー塩形成による方法も適用するのは困難である。さらに光学異性体分離カラムクロマトグラフィーによる方法も、設備あるいはコストの面で工業的生産には向いていない。

【0008】

【特許文献1】特開昭63-287781号公報

【特許文献2】特開平04-139192号公報

【特許文献3】特開平04-139140号公報

【非特許文献1】ジャーナル・オブ・オルガニック・ケミストリー (J.Org.Chem.) 57, 4354 (1992)

【非特許文献2】ジャーナル・オブ・アメリカン・ケミカル・ソサイエティ (J.Am.Chem.Soc.) 108, 2049-2054 (1986)

【非特許文献3】バイオカタリシス (Biocatalysis) 9, 61-69 (1994)

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

本発明は、光学活性なテトラヒドロチオフエン-3-オールを原料にして、より光学純度の高いテトラヒドロチオフエン-3-オールを得る方法を提供するものである。

【課題を解決するための手段】

【0010】

本発明者らは、上記課題を解決するために種々の検討を行ったところ、光学活性テトラヒドロチオフエン-3-オールを有機溶媒存在下、一定温度以下に保持することにより、より光学純度の高いテトラヒドロチオフエン-3-オールが晶析することを見出し、本発明を完成した。

【0011】

すなわち、本発明は、光学活性テトラヒドロチオフエン-3-オールと有機溶媒とを含む溶液を -3°C 以下に保持することにより、該溶液中から光学活性テトラヒドロチオフエン-3-オールを晶析させることを特徴とする高純度の光学活性テトラヒドロチオフエン-3-オールの晶析方法を提供するものである。

【0012】

本発明では光学活性テトラヒドロチオフエン-3-オールの晶析を以下のようにして行なう。原料となる光学活性テトラヒドロチオフエン-3-オールを有機溶媒と混合して光学活性テトラヒドロチオフエン-3-オールと有機溶媒との混合溶液を調製する。得られた光学活性テトラヒドロチオフエン-3-オールを含む混合溶液を -3°C 以下、好ましくは -3°C ～ -15°C に保持することにより、より光学純度の高い光学活性テトラヒドロチオフエン-3-オールを晶析させることができる。

【0013】

なお、本発明に用いる原料である光学活性テトラヒドロチオフエン-3-オールの光学純度は、ラセミ体でなければよいが、75% e.e. 以上が好ましい。このような光学純度の光学活性テトラヒドロチオフエン-3-オールは、どのような方法により製造されたものでも利用できる。例えば、前記した化学合成、酵素を用いた光学分割法あるいは生物学的変換法により製造されたものを挙げることができる。なお、本発明で用いられる光学活性テトラヒドロチオフエン-3-オールはR体、S体のどちらでも用いることができる。

【0014】

また、本発明に用いる有機溶媒は、室温で光学活性テトラヒドロチオフエン-3-オールと相溶性であり、かつ晶析させる温度で凝固しないものであればよいが、好ましいものとして、ヘキサン、トルエン、アセトン、酢酸エチル、酢酸ブチル、エタノール、2-プロパノール等を挙げるができる。通常、これらの溶媒を単独または2種類以上を混合して使用することができる。より好ましい条件として、ヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒、あるいはヘキサンとアセトンの混合溶媒を使用することができる。たとえば、その混合比は、ヘキサン：アセトン=2.5：1程度が好ましい。

【0015】

こうして、晶析した光学活性テトラヒドロチオフエン-3-オールの結晶は、 -3°C 以下の温度において、通常分離回収手段、例えば、濾過、遠心分離などの方法により分離回収

することができる。

【実施例】

【0016】

以下、本発明について具体例を挙げてより詳細に説明するが、本発明はこれらの例に限定されるものではない。

【0017】

参考例 1

121℃、20分間で高圧蒸気滅菌したF1培地（ポテトスターチ20g/L、グルコース10g/L、大豆粉20g/L、リン酸二水素カリウム1g/L、硫酸マグネシウム・7水和物0.5g/L）を3L容ミニジャー3基に1.5Lずつ分注した。これらにペニシリウム・ビナセウム(Penicillium v inaceum) IAM7143を接種し、25℃、72時間震盪培養した。得られた各培養液にテトラヒドロチオフェン-3-オンを4mLずつ加え、20～23℃で24時間震盪した。

【0018】

3L容ミニジャー1基分から得られた反応液を酢酸エチル(計1.75L)で抽出した。抽出操作を残り2基についても同様に行った。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させた後、ろ過濃縮した。残渣を蒸留によって精製した。結果 (R)-テトラヒドロチオフェン-3-オールを8.01g(収率55%)、光学純度87%e.e.で得た。

【0019】

実施例 1

参考例1により製造した光学純度87%e.e.の(R)-テトラヒドロチオフェン-3-オール8gにヘキサン(6.8mL)およびアセトン(2.8mL)を加えた。これを攪拌しながら、-15℃まで冷却した。この状態で一夜攪拌を続けた。析出した白色結晶を桐山ロート(φ40mm、No.4ろ紙)を用い、ろ取した。ろ取した結晶は、徐々に液体の(R)-テトラヒドロチオフェン-3-オールとなった。

【0020】

5.7g(収率71%);光学純度95%e.e.; $[\alpha]_D = +11.6$ ($c=0.1$, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 1.75(m, 2H), 2.15(m, 1H), 2.82～3.17(m, 4H), 4.5(m, 1H)。

【0021】

光学純度は光学分割カラム(キラルパックAS-H(φ0.46 cm x 25cm)、ダイセル化学工業社製)を付した高速液体カラムクロマトグラフィー(移動層:ヘキサン/イソプロパノール=96/4、流量:1mL/min.、温度:30℃、検出:210nm)により決定した。絶対配置は、J. Am. Chem. Soc. 108, 2049(1986)に記載された比旋光度と比較して決定した。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 光学活性なテトラヒドロチオフエン-3-オールを原料にして、光学活性な医薬品の合成中間体として利用可能な、より光学純度の高いテトラヒドロチオフエン-3-オールを得る方法の提供。

【解決手段】 光学活性テトラヒドロチオフエン-3-オールと有機溶媒（例えばヘキサン、トルエン、アセトン、酢酸エチル、酢酸ブチル、エタノール、2-プロパノール等）とを含む溶液を -3°C 以下に保持することにより、該溶液中から光学活性テトラヒドロチオフエン-3-オールを晶析させる。より光学純度の高いテトラヒドロチオフエン-3-オールを得ることができる。

【選択図】 なし

特願 2004-017369

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[000001915]

1. 変更年月日

1990年 8月 8日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都中央区京橋1丁目5番8号

氏 名

メルシャン株式会社

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP04/017837

International filing date: 01 December 2004 (01.12.2004)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP
Number: 2004-017369
Filing date: 26 January 2004 (26.01.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 27 January 2005 (27.01.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record.**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☒ **BLACK BORDERS**

☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

☐ **FADED TEXT OR DRAWING**

☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**

☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**

☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

☒ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.